

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.155.3:546.82

ДОЗАЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ТИТАНА ДИОКСИДА НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ МАРКЕРЫ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ

Аляхнович Н.С., Ребковец Д.А.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. Диоксид титана (TiO_2) – краситель белого цвета, широко применяемый в пищевой и фармацевтической промышленности [1, 2]. Результаты исследований указывают на то, что TiO_2 индуцирует иммуносупрессию путем индукции воспаления и апоптоза клеток вследствие накопления активных форм кислорода, стимуляции перекисного окисления липидов и усиления экспрессии генов оксигеназ с развитием окислительного стресса [3]. В присутствии TiO_2 NADPH-оксидаза продуцирует больше супероксиданионов, поддерживая оксидативный стресс на более высоком уровне [4].

Исследование влияния TiO_2 на экспрессию рецепторов на поверхности лейкоцитов крови поможет лучше понять иммуномодулирующие и молекулярные механизмы действия на организм человека в условиях его постоянной экспозиции.

Цель. Исследовать влияние диоксида титана в разных концентрациях на экспрессию поверхностных маркеров лейкоцитов крови.

Материал и методы исследования. Обследован 31 человек. Средний возраст - 42 [38; 47] года, 7 мужчин (23%), 24 женщины (77%). 25 человек – пациенты аллергологического отделения ВОКБ (13 – острый период аллергического заболевания, 12 – плановые пациенты вне обострения), 6 человек составили группу контроля.

Участники исследования заполняли опросники о контактах с потенциальными источниками TiO_2 , а также о наличии аллергических реакциях на металлы и/или лекарственные средства.

Методом прямой иммунофлюоресценции с применением проточной цитофлюориметрии подсчитывалось количество клеток, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25, CD45, CD69, CD63, CD154, CD203c, FcεRI, а также IL10, связанный с рецептором. Также определяли плотность этих рецепторов на клетках. Исходя из данных о среднесуточном употреблении TiO_2 , мы изучали воздействие TiO_2 на клетки крови в концентрации 0,005 мг/мл (предельно допустимая концентрация (ПДК)) и 0,0005 мг/мл (рабочая концентрация (РК)) в пересчете - 0,5 и 5 мг/кг массы тела [1]. Известно, что TiO_2 в воде образует нестабильную суспензию. Однако, при добавлении к белковым растворам, в частности крови, плазме, сыворотке, панкреатическому соку и другим биологическим жидкостям стабильность его повышается [5]. По этой причине мы добавляли TiO_2 к цельной гепаринизированной крови. Сравнение проводилось с контрольными пробами без добавления TiO_2 . В пробе анализировали не менее 30 000 клеток. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0.

Результаты исследования. По результатам опроса установлено, что 12 человек (39%) перенесли аллергическую реакцию на лекарства в течение жизни, 9 (29%) имели контактную аллергию на металлы в анамнезе. 15 человек (48%) из обследованных употребляли жевательные резинки, 11 человек (36%) часто кушали сладости, 11 человек (36%) применяли солнцезащитный крем, 9 человек (29%) – косметические средства. Исходя из этих данных сформирована группа - «часто контактирующие с TiO_2 » (19 обследованных – 49%).

Обнаружено, что под влиянием TiO_2 в общей популяции происходит дозозависимое уменьшение плотности некоторых маркеров на поверхности клеток крови. Результаты фенотипирования клеток крови после воздействия TiO_2 представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Экспрессия рецепторов на лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах крови пациентов

Воздействие Рецептор, М [-ДИ; +ДИ]	ПДК, 1мг/кг TiO ₂	РК, 0,1мг/кг TiO ₂	Контроль
CD4 на Т-лимфоцитах, %	5,4[-4,7; +6,1]*** ^к	5,5[-4,8; +6,2]** ^к	5,7[-4,9; +6,4]
CD8 на Т-лимфоцитах, %	25,9[-22,4; +31,2]	26,1[-23,0; +30,5]	26,6[-23,6; +31,7]
CD14 на моноцитах, %	20,5[-18,6; +22,5]*** ^к	21,2[-19,3; +23,1]*** ^к , ПДК	22,0[-20,0; +23,9]
IL10 ⁺ , связанный с рецепторами, на CD19 ⁺ лимфоцитах, %	4,1[-3,2; +4,2]*** ^к	4,2[-3,3; +4,4]	4,3[-3,4; +4,6]
FcεRI на эозинофилах, %	1,4[-1,2; +1,6]	1,4[-1,2; +1,6]	1,4[-1,2; +1,6]
CD3CD45 на Т-лимфоцитах, кл.	7210[-5059; +9413]	7122[-4957; +9287]*ПДК	7273[-5013; +9534]
CD19 на В-лимфоцитах, %	2,1[-1,7; +2,5] ^к	2,3[-2,0; +2,5]** ^к	2,4[-2,1; +2,7]

Примечание: *- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

Как видно из таблицы, под воздействием TiO₂ плотность CD4 молекул на Т-лимфоцитах крови, CD14 - на моноцитах крови, CD19 – на В-лимфоцитах, а также IL10, связанного с рецепторами, на лимфоцитах, снижалась, по сравнению с контрольными пробами.

Далее мы сравнили экспрессию маркеров на клетках крови в группах «часто контактирующие с TiO₂» и «редко контактирующие с TiO₂» (Таблица 2).

Таблица 2 – Различие в экспрессии маркеров на клетках крови в группах «часто контактирующие с TiO₂» и «редко контактирующие с TiO₂»

Экспрессия лейкоцитарных маркеров, единицы измерения (количество TiO ₂)	Группа, количество обследованных	
	часто контактирующие с TiO ₂	редко контактирующие с TiO ₂
Плотность IL10, связ. с рецепторами, % (К)	n=19	n=9
Плотность IL10, связ. с рецепторами, % (РК)	4,5*	3,7
Плотность IL10, связ. с рецепторами, % (ПДК)	4,4*	3,6
Количество CD69 Т-лимфоцитов, кл (К)	n=5	n=3
Количество CD69 Т-лимфоцитов, кл (ПДК)	189*	765
	212*	589
Плотность CD69 на Т-лимфоцитах, % (РК)	n=5	n=3
Плотность CD69 на Т-лимфоцитах, % (ПДК)	3,0*	2,2
	3,5*	2,0
Плотность CD3CD45 на Т-лимфоцитах, % (ПДК)	n=5	n=3
	7,1*	4,9
Плотность CD19 на В-лимфоцитах, % (РК)	n=14	n=6
	2,5*	1,8
Абс. кол-во FcεRI ⁺ эозинофилов, % (ПДК)	n=9	n=19
	103*	193

Примечание: *- различие, по сравнению, с обследованными, не контактирующими с диоксидом титана.

Выводы.

1. Диоксид титана в концентрациях оценочного среднесуточного потребления человеком после инкубации 1 час с клетками крови при 20°C *in vitro* в концентрации 0,005 мг/мл и 0,0005 мг/мл снижает плотность экспрессии молекул CD4 на Т-лимфоцитах, CD19 на В-лимфоцитах, CD14 на моноцитах, и IL10, связанного с рецепторами, на лимфоцитах.

2. Диоксид титана в концентрации 0,005 мг/мл уменьшает экспрессию рецепторов в большей степени, чем в концентрации 0,0005 мг/мл, то есть оказывает дозозависимое действие.

3. У обследованных, часто контактирующих с диоксидом титана (употребление жевательных резинок, сладостей, применение солнцезащитных кремов и косметических средств), исходно отмечалась более высокая плотность IL10, связанного с рецепторами, на CD19⁺ лимфоцитах; при воздействии TiO₂ *in vitro* плотность IL10, связанного с рецепторами, снижалась, но оставалась выше, чем в контрольной группе. У данных пациентов, как первоначально, так и после инкубации с TiO₂, было сниженное количество CD69⁺ Т-лимфоцитов и повышенная их плотность на поверхности клеток. Кроме того, инкубация крови с TiO₂, пациентов, часто с ним контактирующих, вызывала повышение плотности дифференцировочных маркеров CD3CD45 на Т-лимфоцитах и CD19 на В-лимфоцитах, но снижала количество FcεR1⁺ эозинофилов, по сравнению с аналогичными показателями обследованных, отрицавших употребление жевательных резинок, сладостей, применение солнцезащитных кремов и косметических средств, содержащих E171.

Литература:

1. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health – a review / E. Baranowska-Wójcik [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2019. doi.org/10.1007/s12011-019-01706-6

2. Аляхнович, Н.С. Взаимодействие диоксида титана с биологическими средами организма / Н.С. Аляхнович, Д.К. Новиков // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2016. – № 1. – С. 37–42.

3. P38-Nrf-2 Signaling Pathway of Oxidative Stress in Mice Caused by Nanoparticulate TiO₂ / J. Wang [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2010. – Vol. 140, N 2. – P. 186–197. doi:10.1007/s12011-010-8687-0

4. Titanium Dioxide Nanoparticles Increase Superoxide Anion Production by Acting on NADPH Oxidase / R. Masoud, [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, N 12. –P. e0144829. doi:10.1371/journal.pone.0144829

5. Аляхнович, Н.С. Красители в лекарствах и пищевых продуктах – потенциальные иммуномодуляторы / Н.С. Аляхнович, Д.К. Новиков // Мед. Иммунология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 312–322. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-313-322

УДК 616.831:616-009.12

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СУБКОРТИКАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Багинская Н.Н.¹ Бакалец Н.Ф.,¹ Козловский В.И.²

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹

УО «Витебский государственный медицинский университет»²

Актуальность. Высокая лабильность и вариабельность артериального давления (АД), ночная гипертензия, чрезмерное снижение АД, включая ятрогенное, повышенное пульсовое давление, гипертонические кризы, хроническая неконтролируемая гипертензия